



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 19 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 19 JUIN 2002 Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> 37218		Réservé à l'INPI 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4H-chromen-2yl)-(1H)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 16 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0207536 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		37218	
6 MANDATAIRE			
Nom		GIUDICELLI	
Prénom		Cathy	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4*H*-chromén-2-yl)-(1*H*)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'anti-cancéreux.

Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antitumoraux, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs et mieux tolérés.

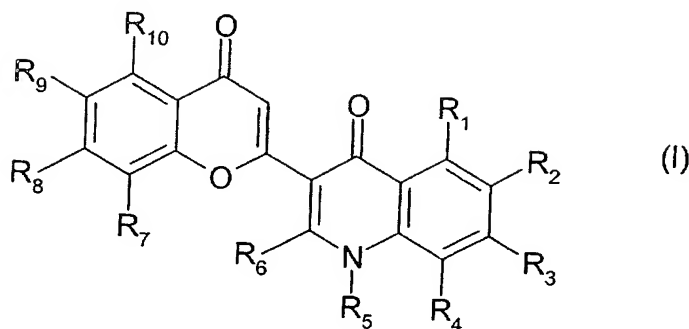
Les composés de l'invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés antitumorales très intéressantes.

Ils ont, d'une part, un effet pro-apoptotique, une efficacité indépendante de l'expression de p53, pRb et Bcl-2 et un effet anti-angiogénique marqué, et d'autre part, une synergie avec l'action d'un grand nombre d'agents thérapeutiques cytostatiques sans qu'existe aucune hématotoxicité additionnelle ni d'une façon générale des manifestations d'intolérance.

Ces propriétés font des composés de l'invention à la fois des adjuvants très efficaces et bien tolérés des chimiothérapies, et des agents susceptibles de maintenir et prolonger les effets de ces chimiothérapies lorsqu'elles sont suspendues pour différentes raisons d'intolérance, fin de cure, suspension en raison d'une chirurgie, etc.

De par leurs propriétés, les composés de l'invention peuvent être associés avantageusement à l'ensemble des traitements cytotoxiques actuellement en usage, mais aussi aux radiothérapies, dont ils n'augmentent pas la toxicité, et aux diverses hormonothérapies à visée anticancéreuses (sein et prostate).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkoxy-carbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R₅ représente un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
- R₇ représente un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et cycloalkyle (C₃-C₇), ou bien R₇ représente un hétérocycle azoté ou oxygéné,

leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que leurs hydrates et leurs solvates.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Par groupement aryle, on entend phényle, biphenylyle, naphtyle, ou tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou

ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, ou alkylènedioxy (C_1-C_2).

5 Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement de 5 à 12 chaînons, soit monocyclique aromatique, soit bicyclique dont l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique, et contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6)
10 linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié). Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrimidinyle.

15 Par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux
20 groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les hétérocycles azotés préférés sont les groupements pipéridyle et tétrahydropyridyle éventuellement substitués.

Par hétérocycle oxygéné, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou
25 plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_5 représente un groupement aryle.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_7 représente un atome d'hydrogène.

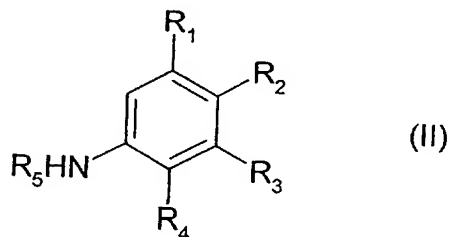
- 5 Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_7 représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_5 représente un groupement phényle et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupement 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyle substitué.

- 10 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement :

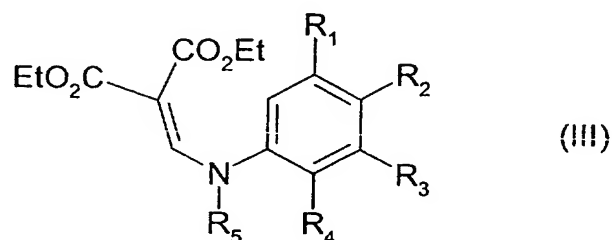
- la 3-(5-hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one,
- la 3-[5,7-diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one,
- la 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-
- 15 dihydroquinoléin-4-one,
- et la 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.

L'invention s'étend également à un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



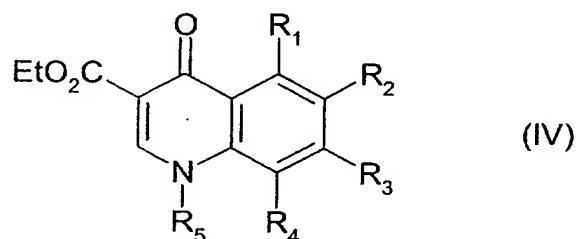
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

avec de l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle, pour conduire au composé de formule (III) :



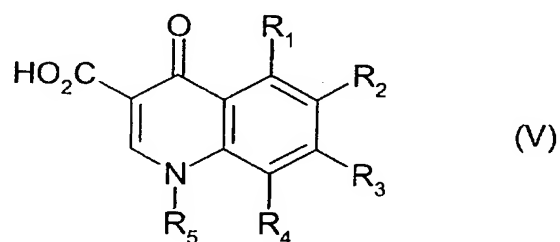
5 dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, et Et représente le groupe éthyle,

que l'on cyclise dans des conditions acides, pour conduire au composé de formule (IV) :



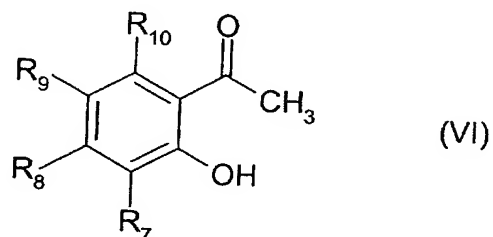
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 et Et sont tels que définis précédemment,

10 que l'on saponifie, pour conduire au composé de formule (V) :



dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment,

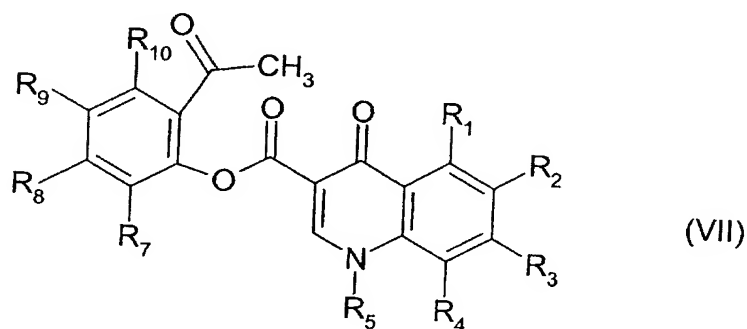
que l'on transforme en chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle, puis que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



5

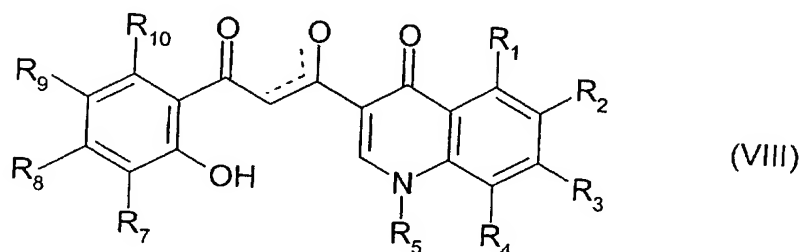
dans lequel R_7, R_8, R_9 et R_{10} sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :




dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à l'action d'une base, pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et R_{10} sont tels que définis précédemment,

et  signifie que le composé est obtenu selon les molécules sous la forme d'un mélange céto-énolique,

que l'on soumet ensuite à des conditions acides pour conduire au composé de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) pour lesquels un ou plusieurs des substituants R_1 à R_4 et R_6 à R_{10} représentent un groupement hydroxy, peuvent également être obtenus par clivage des composés de formule (I) pour lesquels le ou les substituants correspondants représentent un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les composés de formule (I) pour lesquels un ou plusieurs des substituants R_1 à R_4 et R_6 à R_{10} représentent un groupement alkoxycarbonylalkoxy ou arylalkoxy, peuvent également être obtenus à partir des composés de formule (I) pour lesquels le ou les substituants correspondants représentent un groupement hydroxy.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés antitumorales très intéressantes, qui les rendent utiles dans le traitement des cancers.

Ils peuvent également être utilisés en association thérapeutique avec un autre anticancéreux tel que, par exemple, le paclitaxel, le tamoxifène et ses dérivés, le cisplatine et ses analogues, l'irinotécan et ses métabolites, les divers alkylants dont le chef de file est le cyclophosphamide, l'étoposide, les vincaalcaloïdes, la doxorubicine et autres anthracyclines, les nitrosourées.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient et les traitements éventuellement associés. Cette posologie varie de 0,5 mg à 2 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

EXEMPLE 1 : 3-(7-Méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : *N-N*-diphénylaminométhylènemalonate de diéthyle :

A 10 mmoles de diphénylamine sont ajoutées 10 mmoles d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle, puis le mélange est porté à 140-150 °C pendant 5 h. Après retour à température ambiante, le solide formé est rincé avec 100 mL d'éther diéthylique et recristallisé dans l'hexane pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide brun.

Point de fusion : 146-148 °C.

SM (IE, m/z) : 339,9 (M^+).

Stade B : 4-Oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 13,3 g d'acide polyphosphorique. Le mélange (qui devient progressivement liquide) est ensuite porté à 150-160 °C pendant 45 min, puis refroidi à 90 °C. Après hydrolyse, le milieu est neutralisé à l'aide d'une solution de NaOH à 10 % pour conduire après isolement au produit attendu.

IR (lames NaCl, cm^{-1}) : 1733 ($\nu C=O$), 1610 ($\nu C=C$), 1645 ($\nu C=O$), 690 ($\nu C-Har$).

SM (IE, m/z) : 293,3 (M^+).

Stade C : Acide 4-oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le méthanol sont ajoutés 38 mL d'une solution de NaOH 2M. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux du méthanol pendant 10 h, puis le solvant est éliminé sous vide. Au résidu obtenu est ajoutée de l'eau, puis le mélange est neutralisé par une solution de HCl 4M. Le solide gris obtenu est lavé à l'eau, puis séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 210-213 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3320 (νOH acide), 1733 ($\nu C=O$), 1610 ($\nu C=C$), 1645 ($\nu C=O$), 690 ($\nu C-Har$).

SM (IE, m/z) : 265,3 (M^+).

Stade D : 4-Oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylate de (2-acétyl-5-méthoxy)phényle :

A 20 mmoles de chlorure de thionyle en solution dans le dichloroéthane, sont ajoutés, sous agitation, 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du solvant pendant 2 h, puis concentré sous vide et l'excès de chlorure de thionyle est éliminé par distillation sous vide avec entraînement à plusieurs reprises par du dichloroéthane.

Le chlorure d'acide ainsi obtenu (solide blanc) est ajouté par petites fractions à 6,7 mmoles de 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone commerciale en solution dans la pyridine. Après 12h d'agitation sous atmosphère inerte à température ambiante, le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une poudre jaune.

Point de fusion : 137-139 °C.

IR (KBr, cm⁻¹) : 2865 (νCH de OCH₃), 1740 (νC=O), 1655 (νC=O), 1590-1575 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 413,4 (M⁺).

Stade E : 3-[3-(2-Hydroxy-4-méthoxyphényl)-1,3-dioxoprop-1-yl]-1H-1-phényl-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Sous atmosphère inerte et à température ambiante, 12 mmoles de *tert*-butylate de potassium sont ajoutées lentement à 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans un mélange de diméthylformamide et de tétrahydrofurane (35/75). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h, puis versé sur une solution de 55 mL d'eau à 0°C contenant 1,3 mL d'acide chlorhydrique à 10 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau, puis séché. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂) pour conduire au produit attendu sous la forme d'un mélange céto-énolique.

Point de fusion : 228-230 °C.

Stade F : 3-(7-Méthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 25 mL d'acide acétique glacial sont ajoutés lentement 25 mL d'une solution d'acide acétique contenant 20% d'acide sulfurique. Il se forme un précipité jaune. Après 2h30 à température ambiante,

le mélange est versé sur de l'eau glacée (4°C). L'insoluble est filtré et rincé abondamment à l'eau pour conduire au produit attendu sous la forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 297 °C.

IR (cm⁻¹) : 2825 (νOCH₃), 1750 (νC=O), 1675 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

5 SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,63	4,63	3,39
Trouvé	72,46	4,57	3,27

10 **EXEMPLE 2 : 3-(7-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-quinoléin-4-one :**

A 500 mmoles de phénol en solution dans 214 mL d'acide iodhydrique (solution aqueuse à 57 %) sont ajoutées, sous agitation, sous atmosphère inerte, et à l'abri de la lumière, 10 mmoles du composé de l'exemple 1. Le mélange réactionnel hétérogène est ensuite porté à 15 160°C pendant 15h. La solution, initialement jaune, vire à l'orange. Après retour à température ambiante, la solution est versée sur de la glace, et le précipité obtenu est rincé avec de l'eau, puis avec de l'éther diéthylique afin d'éliminer le phénol résiduel, pour conduire après recristallisation au produit attendu sous la forme d'une poudre jaune.

Point de fusion : 295-300 °C (acétone)

20 IR (cm⁻¹) : 3280 (νOH), 1770 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 381,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,17	4,29	3,51
25 Trouvé :	72,37	4,37	3,55

EXEMPLE 3 : 3-(6-Méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par la 2-hydroxy-5-méthoxyacétophénone.

Point de fusion : 265°C.

IR (cm⁻¹) : 2830 (νOCH₃), 1740 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

10		% C	% H	% N
	Calculé :	72,63	4,63	3,39
	Trouvé :	72,74	4,46	3,36

EXEMPLE 4 : 3-(5-Méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par la 2-hydroxy-6-méthoxyacétophénone.

Point de fusion : 271°C.

IR (cm⁻¹) : 2830 (νOCH₃), 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
	Calculé :	72,63	4,63	3,39
	Trouvé :	72,46	4,57	3,27

EXEMPLE 5 : 3-(5,7-Diméthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 2,4-Diméthoxy-6-hydroxyacétophénone :

A 10 mmoles de phloroacétophénone monohydratée en solution dans l'acétone sont
ajoutées, en une seule fois, 14,5 mmoles de K_2CO_3 . Sous atmosphère inerte, 20 mmoles de
sulfate de diméthyle sont ensuite additionnées sur une période de 30 min et le mélange
réactionnel est porté au reflux de l'acétone pendant 12 h. Après retour à température
ambiante, le mélange est versé sur de l'eau pour conduire à une suspension blanche qui est
alors filtrée. La poudre blanche obtenue est lavée, puis recristallisée dans du méthanol pour
conduire au produit attendu.

Point de fusion : 80-81°C (méthanol).

Stade B : 3-(5,7-Diméthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans
le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A
précédent.

Point de fusion : 282°C.

IR (cm^{-1}) : 2825 (νOCH_3), 1744 ($\nu C=O$), 1655 ($\nu C=O$), 1570-1590 ($\nu C=C$).

SM (Electrospray, m/z) : 425,45 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	70,42	4,77	3,16
Trouvé :	70,33	4,76	3,26

EXEMPLE 6 : 3-(5-Hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 4.

5 Point de fusion : >300 °C (acétone)

IR (cm⁻¹) : 3200 (νOH), 1770 (νC=O), 1635 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 381,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
10	Calculé :	72,17	4,29	3,51
	Trouvé :	72,33	4,40	3,65

EXEMPLE 7 : 3-(5-Hydroxy-7-méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

15 A 10 mmoles du composé de l'exemple 5 en suspension dans le dichlorométhane sont ajoutées pendant 15 min, sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière, 11 mmoles de BBr₃ (en solution 1M dans le dichlorométhane), entraînant la formation d'un précipité jaune. Le mélange réactionnel est fortement agité à température ambiante pendant 6 heures, puis refroidi à 0°C. De l'éthanol est alors ajouté et la solution est concentrée sous vide. Le résidu obtenu est ensuite versé sur une solution hydro-alcoolique (50 %), puis le milieu est vigoureusement agité pendant 10 minutes. Le précipité obtenu est filtré et rincé avec de l'eau, puis avec de l'éther diéthylique, pour conduire après recristallisation au produit attendu sous la forme d'une poudre beige.

Point de fusion : 295-296°C (acétone)

IR (cm⁻¹) : 3224 (νOH), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

25 SM (Electrospray, m/z) : 411,41 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,99	4,16	3,40
Trouvé :	72,70	4,10	3,45

5 **EXEMPLE 8 :** 3-(4-Oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par l'acétophénone.

Point de fusion : 327-328°C.

SM (Electrospray, m/z) : 365,4 (M⁺).

10 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	78,89	4,14	3,83
Trouvé :	78,60	4,10	3,60

15 **EXEMPLE 9 :** 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 4-(2,4-Diméthoxy-6-hydroxy-5-méthylcarbonylphényl)-1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridine:

A 10 mmoles du composé obtenu au stade A de l'exemple 5 en solution dans l'acide acétique glacial, sont ajoutées lentement, de manière à ne pas dépasser 25 °C, 11,5 mmoles de 1-méthylpipéridin-4-one. Lorsque l'addition est terminée, on fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 1 h 40, puis le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 95 et 100°C pendant 5 h. L'acide acétique est éliminé par distillation sous vide, puis l'huile résiduelle reprise de l'eau et extraite à l'éther diéthylique. La phase aqueuse est rendue basique par addition d'une solution de NaOH à 40 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau et recristallisé dans l'éther de pétrole pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 143-144°C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3400-3200 (νOH), 2843 (νOCH_3), 1680 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=C}$).

SM (IE, m/z) : 291 (M^+).

5 Stade B : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 248-250°C (acétone).

10 IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1675 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 520,6 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	73,28	5,10	5,22
15 Trouvé :	73,83	5,42	5,38

EXEMPLE 10 : 3-(5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 5.

20 Point de fusion : 365-368°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 3224 (νOH), 1780 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 397,4 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
25 Calculé :	72,54	3,80	3,52
Trouvé :	72,20	4,01	3,33

EXEMPLE 11 : [2-(4-Oxo-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-3-yl)-4*H*-1-benzopyran-7-yloxy]acétate d'éthyle :

A 10 mmoles du composé de l'exemple 2 en suspension dans l'acétone sont ajoutées lentement 20 mmoles de carbonate de potassium, puis 20 mmoles de bromoacétate d'éthyle. Le mélange est porté au reflux du solvant pendant 2 h 30, puis, après retour à température ambiante, versé sur de l'eau. L'insoluble obtenu est filtré et rincé abondamment à l'eau pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 330°C.

IR (cm⁻¹) : 1744 (νC=O), 1680 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 467,48 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	71,94	4,53	3,00
Trouvé :	71,70	4,77	3,40

EXEMPLE 12 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-méthyl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : *N*-phénylaminométhylènemalonate de diéthyle :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1, en remplaçant la diphenylamine par l'aniline.

Point de fusion : 46-48°C (hexane).

SM (IE, m/z) : 263 (M⁺).

Stade B : *N-Méthyl-N-phénylaminométhylènemalonate de diéthyle* :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le tétrahydrofurane sont ajoutées, lentement (par petites portions) et sous atmosphère inerte, 12 mmoles de NaH à 95 %, puis, au goutte à goutte, 30 mmoles d'iodométhane. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère inerte, pendant 12 h. 1 mL de méthanol est ajouté pour neutraliser l'excès d'hydruure de sodium. La solution est ensuite concentrée sous vide, puis de l'eau est ajoutée à l'huile résiduelle obtenue. Après extraction par le dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont séchées, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile incolore.

SM (IE, m/z) : 276 (M^+).

Stade C : *3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-méthyl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one* :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B à F de l'exemple 1 en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 1 par le composé obtenu au stade B précédent, et en remplaçant, au stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A de l'exemple 9.

Point de fusion : 289-291°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1675 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 458,5 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	70,73	5,72	6,11
Trouvé :	70,25	5,48	5,78

EXEMPLE 13 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 1-(4-Fluorobenzyl)pipéridin-4-one :

5 A 10 mmoles de chlorhydrate de pipéridin-4-one monohydratée et 20 mmoles de triéthylamine en solution dans le dichlorométhane sont additionnées lentement 10 mmoles de chlorure de 4-fluorobenzyle, puis le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant pendant 48 h sous forte agitation. Après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée, puis, une fois décantée, la phase organique est séchée, filtrée et concentrée sous vide pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile orange.

SM (IE, m/z) : 207,2 (M^+).

Stade B : 4-(3-Acétyle-4,6-diméthoxy-2-hydroxyphényl)-1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridine :

15 A 10 mmoles du composé obtenu au stade A de l'exemple 5 en solution dans l'acide acétique glacial sont ajoutées lentement, de manière à ne pas dépasser 25 °C, 11 mmoles du composé obtenu au stade A précédent. Lorsque l'addition est terminée, un courant d'acide chlorhydrique traverse la solution pendant 2 h, puis le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 95 et 100 °C pendant 5 h. L'acide acétique est éliminé par distillation sous vide, puis de l'eau est ajoutée à l'huile résiduelle obtenue.

20 Après extraction par l'éther diéthylique, la phase aqueuse est rendue basique par une solution de NaOH à 40 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau et recristallisé dans un mélange éther / acétate d'éthyle (90/10) pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide beige.

Point de fusion : 147-150°C.

25 IR (KBr, cm^{-1}) : 3400-3200 (νOH), 2871 (νCH de OCH_3), 1633 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=C}$), 1350-1100 ($\nu\text{C-F}$).

SM (IE, m/z) : 385,4 (M^+).

Stade C : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, au stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade B précédent.

Point de fusion : 218-219°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 614,66 (M^+).

10 **EXEMPLE 14** : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

10 mmoles du composé de l'exemple 9 sont dispersées dans du chlorure de pyridinium, puis le mélange est porté à 180°C, en tube scellé, pendant 12 heures. Refroidi à 100°C, le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau et le pH est ajusté à 7-8 à l'aide d'une
15 solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (le pH est initialement de 1). L'insoluble est séparé par filtration et rincé par de l'eau pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : >250°C.

IR (cm^{-1}) : 3330 (νOH), 1785 ($\nu\text{C=O}$), 1665 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 492,5 (M^+).

20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,94	5,12	5,87
Trouvé :	73,16	4,91	5,69

EXEMPLE 15 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les exemples B à C de l'exemple 13, en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 13 par la 1-benzylpipéridin-4-one.

Point de fusion : 248-249°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2830 (νCH de OCH₃), 1765 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 596,9 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	76,49	5,41	4,69
Trouvé :	76,06	5,03	4,93

EXEMPLE 16 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé de l'exemple 15.

Point de fusion : 230-231°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 3340 (νOH), 1752 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 568,6 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	76,04	4,96	4,93
Trouvé :	76,39	5,41	5,22

EXEMPLE 17 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé de l'exemple 13.

Point de fusion : 197-198°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 3245 (νOH), 1775 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 586,6 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>Calculé :</i>	73,71	4,64	4,78
<i>Trouvé :</i>	73,20	4,28	4,34

EXEMPLE 18 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-méthoxybenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13 en remplaçant, au stade A, le chlorure de 4-fluorobenzyle par le chlorure de 4-méthoxybenzyle.

Point de fusion : 232-235°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2845 (νOCH₃), 1750 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 626,7 (M⁺).

EXEMPLE 19 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

A 10 mmoles du composé de l'exemple 18 en suspension dans l'acide acétique glacial sont ajoutés, sous atmosphère inerte, 0,9 mg (10 % en masse) de Pd/C. Le mélange réactionnel est porté à 70°C et agité sous atmosphère d'hydrogène à la pression atmosphérique pendant

5 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite, puis lavé avec du méthanol. Les solvants sont éliminés par distillation sous vide. Au résidu obtenu est ajoutée de l'eau dont le pH est ajusté à 8-9. L'extraction par le mélange CH_2Cl_2 / MeOH (90/10) conduit au produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

5 Point de fusion : 251-253°C (éther diéthylique / acétone).

IR (cm^{-1}) : 3387 ($\nu\text{N-H}$), 2880 (νOCH_3), 1780 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 506,5 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
10 Calculé :	73,50	5,17	5,53
Trouvé :	73,12	5,58	4,98

EXEMPLE 20 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-isopropyl-1,2,5,6-tétrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les exemples B à C de l'exemple 13, en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 13 par la N-isopropylpipéridin-4-one.

Point de fusion : 248-249°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2850 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1650 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 548,6 (M^+).

20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	74,43	5,88	5,11
Trouvé :	73,78	5,23	5,78

EXEMPLE 21 : 3-[7-(4-Bromobenzyloxy)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 11 à partir du composé de l'exemple 2, en remplaçant le bromoacétate d'éthyle par le chlorure de 4-bromobenzyle.

5 *IR* (cm⁻¹) : 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 549,4 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	67,65	3,66	2,54
10 Trouvé :	66,95	4,21	2,44

EXEMPLE 22 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(2-diméthylaminoéthyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13, en remplaçant, au stade A, le chlorure de 4-fluorobenzyle par la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine.

EXEMPLE 23 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(2-diméthylaminoéthyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2, à partir du composé de l'exemple 22.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 24 : Étude *in vitro* de la cytotoxicité propre des dérivés de l'invention

Onze lignées cellulaires provenant de cancers de différentes origines et localisations (poumon, sein, prostate, colon, sang, vessie, peau, ovaire, cerveau) sont maintenues en culture pour étudier les différents composés, en comparaison à la substance de référence.

Ces cellules sont incubées pendant 96 heures avec différentes concentrations des dérivés de l'invention.

L'activité cytotoxique *in vitro* est déterminée par le test au MTT [bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium] tel que décrit par Carmichael dans Cancer Res. - 1987 ; 47 (4) : 936-942.

Cette activité est exprimée en IC_{50} , c'est-à-dire en concentration qui inhibe de 50 % la prolifération des cellules tumorales.

Dans ce modèle, les dérivés de l'invention possèdent une activité cytotoxique propre, sur une ou plusieurs lignées de cellules tumorales.

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 9 présente une activité cytotoxique sur 8 des 11 lignées testées (IC_{50} comprise entre 2 et 10 μM suivant la lignée cellulaire utilisée).

Le composé de l'exemple 14 présente, lui, une IC_{50} comprise entre 0,05 et 0,25 μM , sur 5 des 11 lignées testées.

EXEMPLE 25 : Effet synergique des dérivés de l'invention en combinaison avec des anticancéreux connus *in vitro*

Trois lignées cellulaires sensibles à trois anticancéreux sont utilisées : des cellules de cancer du sein en association au traitement par le tamoxifène (TXL), des cellules de cancer

du poumon en association au traitement par le cisplatine (CDDP), des cellules de cancer du colon en association au traitement par le SN38, métabolite du CPT-11 (irinotécan).

Les cellules tumorales sont incubées pendant 96 heures avec cinq concentrations différentes de chacun des dérivés de l'invention et cinq concentrations de chacun des anticancéreux en association.

L'activité cytotoxique *in vitro* est déterminée le test au MTT cité à l'exemple 24.

L'analyse des données est réalisée selon la méthode de Chou et Talabay, publiée dans Trends Pharmaceutical Sci. - 1983 ; 4 : 450.

Les dérivés de l'invention montrent un effet synergique avec les différents anticancéreux testés, c'est-à-dire qu'ils renforcent l'activité cytotoxique de l'anticancéreux administré simultanément.

A titre d'exemple, les composés des exemples 14 et 16 montrent un effet synergique, aussi bien avec le paclitaxel qu'avec le cisplatine.

EXEMPLE 26 : Effet apoptotique des dérivés de l'invention

L'apoptose est un mécanisme naturel qui permet à l'organisme humain de se débarrasser de cellules anormales comme les cellules cancéreuses.

L'étude des effets pro-apoptotiques des dérivés de l'invention est réalisée sur une lignée de cancer de la prostate (LN Cap). Les cellules ont été incubées pendant des durées variant de 8 à 96 heures à la concentration de l'IC₅₀.

Le test TUNEL était ensuite pratiqué selon la méthode décrite par Sgonc dans Trends Genetics - 1994 ; 10 : 41.

Les dérivés de l'invention sont capables d'induire une apoptose dont le maximum d'intensité se présente à des temps différents selon les dérivés.

Les dérivés de l'invention diffèrent des substances antérieurement décrites par leur capacité d'induire une apoptose plus précocement. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 6 induit précocement (8 heures) une apoptose très importante.

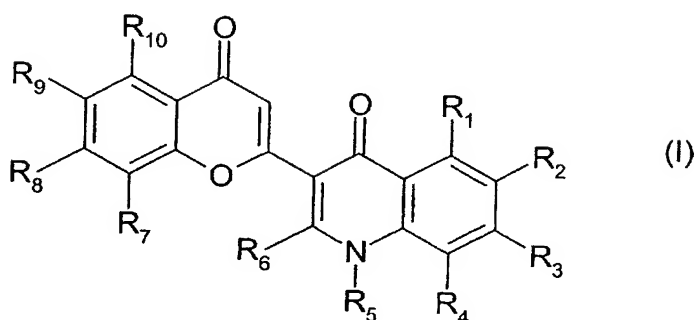
EXEMPLE 27 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

	Composé de l'exemple 9	10 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
10	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
- R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkoxycarbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10
- R₅ représente un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
 - R₇ représente un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et cycloalkyle (C₃-C₇), ou bien R₇ représente un hétérocycle azoté ou oxygéné,
- 15
- ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que ses hydrates et ses solvates,

étant entendu que par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle, naphtyle, ou tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes

d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, ou alkylènedioxy (C_1-C_2),

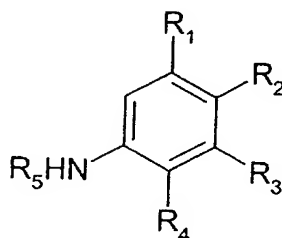
- 5 par groupement hétéroaryle, on entend un groupement de 5 à 12 chaînons, soit monocyclique aromatique, soit bicyclique dont l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique, et contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes
- 10 d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

- par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 15 groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

- et par hétérocycle oxygéné, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de
- 20 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

- 25 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R_5 représente un groupement aryle.

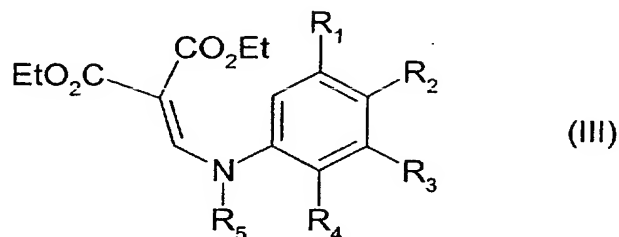
3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tel que R_7 représente un atome d'hydrogène.
4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tel que R_7 représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué.
- 5 5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 tel que R_5 représente un groupement phényle et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupement 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyle substitué.
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-(5-hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one.
- 10 7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-[5,7-diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
- 15 9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



(II)

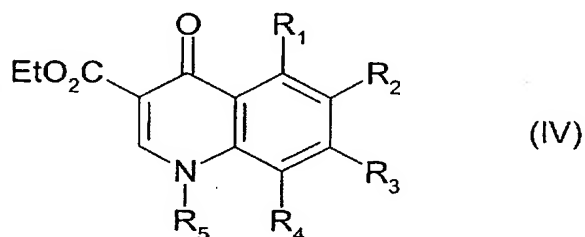
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

avec de l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle, pour conduire au composé de formule (III) :



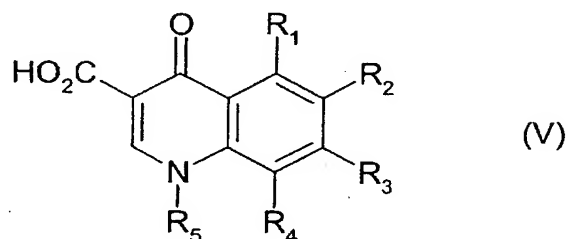
5 dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, et Et représente le groupe éthyle,

que l'on cyclise dans des conditions acides, pour conduire au composé de formule (IV) :



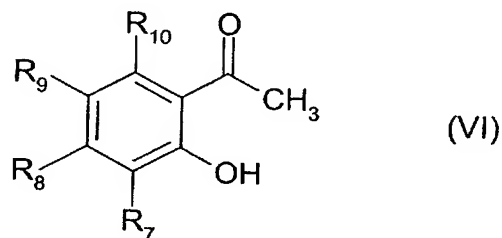
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 et Et sont tels que définis précédemment,

10 que l'on saponifie, pour conduire au composé de formule (V) :



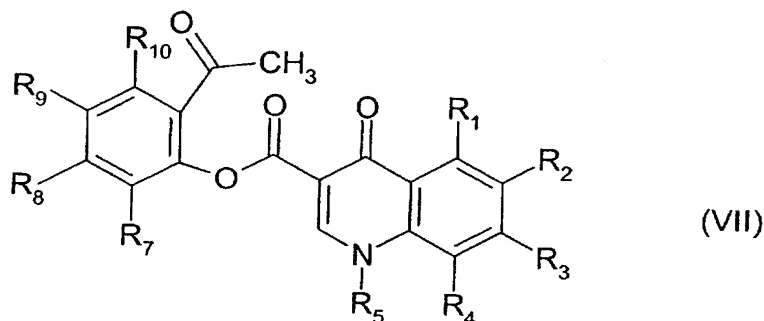
dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment,

que l'on transforme en chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle, puis que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



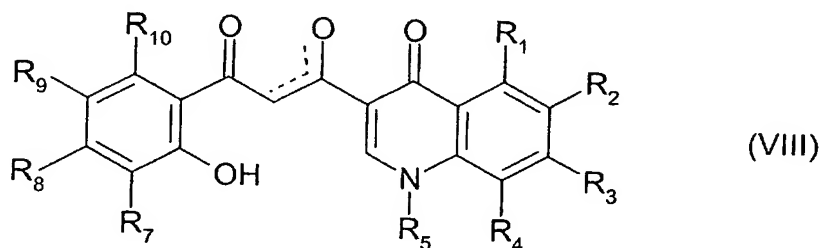
5 dans lequel R_7, R_8, R_9 et R_{10} sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :




dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à l'action d'une base, pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

et  signifie que le composé est obtenu selon les molécules sous la forme d'un mélange céto-énolique,

que l'on soumet ensuite à des conditions acides pour conduire au composé de formule (I),
5 que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 utile en tant que médicament anticancéreux.



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
 Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
 N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08
 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..
 (Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		37218	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0207536	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-(1H)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BRION	
Prénoms		Jean-Daniel	
Adresse	Rue	76, rue du Château	
	Code postal et ville	95320	SAINT LEU LA FORET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ISRAEL	
Prénoms		Lucien	
Adresse	Rue	36, rue Mont Thabor	
	Code postal et ville	75001	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LE RIDANT	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	47-47 bis, boulevard du Commandant Charcot	
	Code postal et ville	92200	NEUILLY SUR SEINE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Courbevoie, le 4 juillet 2002 Cathy GIUDICELLI Ingénieur Brevets			



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

 DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2. .
 (Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250899

 Vos références pour ce dossier
 (facultatif)

37218

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

0207536

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-(1H)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

 LES LABORATOIRES SERVIER
 12, Place de La Défense
 92415 COURBEVOIE Cedex
 FRANCE

DESIGNER(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		HARPEY	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	135, rue du Ranelagh	
	Code postal et ville	75016	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RABHI	
Prénoms		Chérif	
Adresse	Rue	163, rue de Paris	
	Code postal et ville	93260	LES LILAS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		KALOUN	
Prénoms		El Bachir	
Adresse	Rue	43, avenue de la Belle Heaumière	
	Code postal et ville	95800	CERGY SAINT CHRISTOPHE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			

 DATE ET SIGNATURE(S)
 DU (DES) DEMANDEUR(S)
 OU DU MANDATAIRE
 (Nom et qualité du signataire)
 Courbevoie, le 4 juillet 2002

 Cathy GIUDICELLI
 Ingénieur Brevets

This Page Blank (uspto)